

CARCINOMA ORALE

- Neoplasia più frequente dell'area testa-collo
- Incidenza: aumento dei casi causati da HPV; diminuzione dei casi legati al tabacco
- Numero casi (nel mondo) per anno:
 - 450.000 maschi
 - 200.000 femmine
 - 350.0000 morti/anno
- Alta morbilità e mortalità: 2/3 dei casi sono diagnosticati in fase avanzata!
- Sopravvivenza a 5 anni: intorno al 50-60%
- Rischio di un secondo tumore: 10-30% dei casi. (3-5% di rischio per ogni anno che passa!)

Cosa sappiamo sulla colonizzazione della cavità orale dell'HPV16 ?

- La colonizzazione è strettamente relativa ai rapporti oro-genitali e al numero di partners
- E' stato stimato che il 7% degli individui presenta l'HPV in bocca
- Sembra che nel maschio vi sia una maggiore facilità a contrarre l'infezione in quanto nelle vie genitali femminili vi è una maggiore carica virale. Negli USA i maschi tra 40 e 59 anni sono i più colpiti.
- E' stato stimato che almeno il 60-70% di individui adulti sessualmente attivi sono stati esposti all'HPV (orale, genitale e anale)
- La maggior parte delle infezioni viene eliminata dal sistema immunitario

Il tipico paziente con carcinoma oro-faringeo HPV+ è un uomo di pelle bianca, non fumatore, di alto livello socioeconomico, tra i 40 e i 60 anni, con numerosi partners sessuali e storia positiva di contatti oro-genitali.

L'incidenza di questo tipo particolare di carcinoma orale sta aumentando notevolmente in forma epidemica.

STATI UNITI

Negli ultimi 20-30 anni è cresciuto del 225% mentre i carcinomi dovuti a fumo e alcol sono calati del 50%.

CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOLOGICHE DEI CARCINOMI ORALI HPV- e HPV+

	HPV-	HPV+
Incidenza	In calo	In aumento
Eziologia	Fumo, alcol	Sesso orale
Età	>60 anni	<60anni
Cancerizzazione di campo	Sì	Non si sa
Mutazione p53	Frequente	Rara
Area preferita	Nessuna	Oro-faringeo
Prognosi	Seria	Favorevole

Malattie della mucosa orale potenzialmente maligne

- Leucoplachia (leuco-eritroplachia)
- Eritroplachia
- Cheilite attinica
- Lichen planus/lesioni lichenoidi
- Candidosi orale iperplastica (cronica)
- Fibrosi sottomucosa

CONDIZIONI PREDISPONENTI:

- Lupus discoide labiale (carcinomi)
- Anemia sideropenica



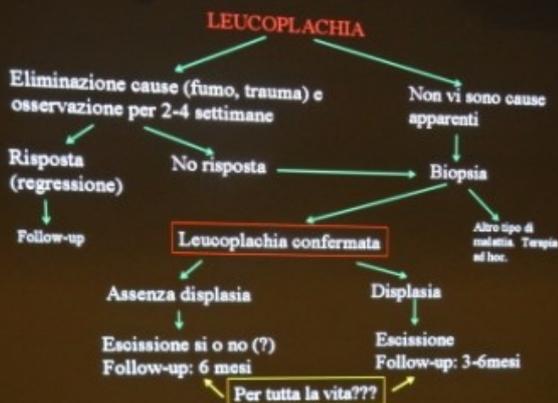
VECCHIA TERMINOLOGIA

OSTEONECROSI DA BIFOSFONATI
(BIPHOSPHONATE-RELATED
OSTEONECROSIS OF THE JAWS)

OSTEONECROSI DELLE OSSA
MASCELLARI (INDOTTA DA
FARMACI)

(Medication-related osteonecrosis
of the Jaws 2014 Update)

Position Paper by the American Association
of Oral and Maxillofacial Surgeons- 2014



CLINICA

SINTOMI DI ESORDIO

- Nessuno
- Dolore fisso
- Inabilità alla masticazione e all'utilizzo di protesi mobili
- Ascessi orali e/o cutanei
- Sapore di pus
- Parestesia

CLINICA

SEGNI CLINICI

- Aree singole o multiple di esposizione ossea
- Fistola senza esposizione ossea
- Ascesso cutaneo e/o orale ricoperto da mucosa eritematoea
- Alitosi
- Triema
- Comunicazione oro-antrale e/o oro-nasali
- Sinusite mascelare e/o pansinusite
- Frattura patologica



OPT - ASPETTI RADIOGRAFICI

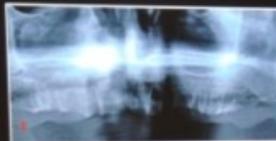
IMPRONTE ALVEOLI POT-ESTRATTIVI

ASPETTO TARLATO

OSTEOLISI SUPERFICIALE

OSTEOLISI PROFONDA

SEQUESTRO OSSEO



DIAGNOSI

Esami strumentali

- OPT
- TC
- RM
- Scintigrafia
- SPECT/TC

Reperti radiografici specifici assimilabili a quelli caratteristici dell'osteomielite

- Biopsia
- Antibiogramma

RICORDARE!

"Ci sono molte altre malattie, oltre l'osteonecrosi, che possono svilupparsi, anche nei soggetti a rischio"

Osteite alveolare, sinusite, carie, ascessi odontogeni, osteomielite cronica sclerosante, lesioni fibro-ossee, parodontiti, gengiviti, osteosarcomi, disordini dell'ATM



Sequestrazione spontanea dell'osso



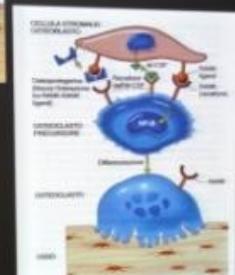
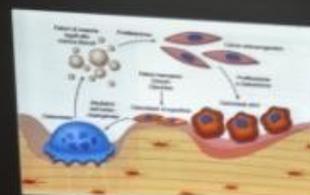
OSTEONECROSI DA FARMACI

DEFINIZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI

- Persistenza di osso esposto per almeno/oltre 8 settimane in pazienti che hanno assunto farmaci responsabili di questa malattia
- Escludere le metastasi
- No terapia radiante sulla zona interessata.



American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on Medication-Related Osteonecrosis of the jaws
J Oral Maxillofac Surg 2014; 72: 1938-98



FARMACI RESPONSABILI E INDICAZIONI

Bifosfonati o.s.

- Alendronato (Fosamax)
- Risendronato (Actonel)
- Ibandronato (Boniva)

→ OSTEOPOROSI

Anticorpo monoclonale

- Denosumab (Prolia)

Bifosfonati e.v.

- Pamidronato (Aredia)
- Zoledronato (Zometa) (Reclast -osteoporosi)

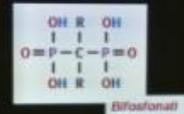
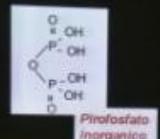
→ METASTASI OSSEE

Anticorpo monoclonale

- Denosumab (Xgeva)

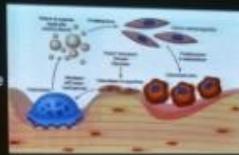
COSA SONO I BIFOSFONATI?

- Analoghi sintetici del pirofosfato inorganico
- Alta affinità per il calcio
- Si legano ai cristalli di idrossiapatite e si accumulano elettivamente nell'osso
- Alta resistenza alle pirofosfatasi
- Presenza nell'osso che dura per anni (emivita 10-12aa)
- Quando non vengono incorporati nell'osso vengono eliminati nelle urine
- Basso assorbimento intestinale



MECCANISMO D'AZIONE DEI BIFOSFONATI

- Potenti inibitori dell'attività osteoclastica:
 - Inibizione del reclutamento
 - Inibizione della differenziazione
 - Riduzione della loro attività
 - Induzione all'apoptosi
- Proprietà antitumorali (Aminobifosfonati)
 - Apoptosi delle cellule tumorali
 - Inibizione della neoangiogenesi
 - Inibizione dell'adesione e dell'invasione tumorale a livello osseo



Aminobifosfonati

- Pamidronato → Somministrazione e.v.
- Zoledronato → Somministrazione per os
- Alendronato → Somministrazione per os
- Risendronato → Somministrazione per os
- Ibandronato → Somministrazione per os o e.v.

Non-Aminobifosfonati

- Etidronato → Somministrazione per os
- Clodronato → Somministrazione per os o e.v.

Bifosfonati in commercio

- AMMINOBIFOSFONATI
 - Zoledronato (Zometa, Aclasta)
 - Pamidronato (Aredia, Pamidronato disodico, Amidrox, Texpam)
 - Alendronato (Adronat, Alendros, Dronal, Fosamax, Genalen)
 - Risendronato (Actonel, Optinate)
 - Ibandronato (Bondronat, Bonviva)
- NON-AMMINOBIFOSFONATI
 - Etidronato (Etidron, Didrone)
 - Clodronato (Clasteon, Clodeston, Clodronato, Caldy, Difosfonat, Motclod, Niklod, Oasiten, Osteonorm, Osteostab)

COSA è il DENOSUMAB

- Inibitore del RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand). Inibisce la funzione degli osteoclasti per cui viene inibito il riassorbimento osseo.
- Viene impiegato con il nome di Prolia (iniezioni sottocute ogni 6 mesi) per la terapia della osteoporosi
- Con il nome di Xgeva (iniezioni s.c. mensili) per le metastasi ossee
- A DIFFERENZA DEI BIFOSFONATI NON SI LEGANO ALL'OSSO. DOPO 6 MESI SPARISCONO!

FARMACI ANTI-ANGIOGENETICI CHE POSSONO CAUSARE OSTEONECROSI

- Sunitinib (Sutent) inibitore tyrosine kinase
- Sorafenib (Nexavar)
- Bevacizumab (Avastin) anticorpo monoclonale
- Sirolimus (Rapamune[®]) inibitore rapamycin pathway

Impiegati nei tumori gastroenterici, glioblastoma, carcinoma epatico, metastasi colon, tumori polmonari, rene, ecc

* Usato nel trapianto di rene

IMPIEGHI TERAPEUTICI

- Osteoporosi
 - Malattia di Paget
 - Osteogenesi imperfetta
- Somministrazione orale
- Ipercalcemia nei tumori maligni
 - Mieloma multiplo
 - Metastasi ossee
- endovena
↓
Pamidronato dal 1991
Zoledronato dal 2002

Zoledronato somministrato annualmente (Reclast) e Ibandronato ogni tre mesi (Boniva) ev per osteoporosi

BIFOSFONATI: EFFETTI INDESIDERATI

- Sintomi simil influenzali (febbre, dolori ossei, artralgia)
- Disturbi gastro-intestinali
- Ipofosfatemia
- Ipercreatinemia
- Pancitopenia
- Bradicardia
- **Osteonecrosi mascellare** descritta per la prima volta nel 2003 da un gruppo di chirurghi orali di San Francisco

Osteonecrosi dei mascellari in pazienti tossicodipendenti che fanno uso del "Krokodil"

KROKODIL o VINT (desmorfina)

Forma di eroina economica fatta in casa usata in Russia, Ucraina, Armenia

Si usano composti analgesici contenenti la codeina che vengono addizionati con soda, fosforo rosso (fiammiferi), petrolio, iodio e acido idrocloridico.



EZIOPATOGENESI (ancora non chiara!)

• **Tossicità epiteliale:** necrosi causata da un difetto del tessuto epiteliale non in grado di cicatrizzare bene nel caso di ferite orali. Il difetto sembra indotto dalla tossicità dei bifosfonati contenuti nell'osso.

• Alterazione del rimodellamento osseo e forte inibizione del riassorbimento (apoptosi e morte degli osteoclasti)

• Inibizione dell'angiogenesi

• Microtrauma costante sulle ossa mascellari

• Immunosoppressione (chemioterapia)

• Deficit Vitamina D

• Flogosi, infezione (parodontopatia, lesioni periapicali)

Insorgenza spontanea (20%)

LOCALIZZAZIONE ANATOMICA

- 73% mandibola
- 22,5% mascella
- 4,5% ambedue i mascellari
- I casi extra-mascellari sono molto rari (canale uditivo interno)



Incidenza MRONJ

Terapia neoplasie

- Zolendronato: 0,33 - 6,7%
- Denosumab: 0,7 - 1,9%
- Bevacizumab: 0,2%
- Bevacizumab + Zolendronato: 0,9%

Osteoporosi

- Bifosfonati os: 0,004 - 0,1%
- Denosumab: 0,04%
- Zolendronato: 0,17%

Dati basati su revisioni sistematiche della letteratura con casistiche di centinaia o migliaia di pazienti

Studio sui bifosfonati per os ha valutato 90.000 paz.!

Durata della terapia come fattore di rischio

BIFOSFONATI PER E.V. o DENOSUMAB

- 0,6% dopo 1 anno
- 1,1% dopo 2 anni
- 1,3% dopo 3 anni

BIFOSFONATI PER OS

- Il rischio aumenta* dopo il 4° anno di terapia
- dopo 4 anni: 0,21%

FATTORI DI RISCHIO

LOCALI

- Estrazioni dentarie (52-61% dei casi)
- Manipolazione chirurgica
- Traumatismo protesico
- Infezioni orali
- Scarsa igiene orale
- Malattia parodontale

SISTEMICI

- Terapie oncologiche (chemioterapia, cortisonici, talidomide)
- Immunodepressione
- Anemia
- Diabete

Domanda:

nei pazienti che assumono farmaci per os per l'osteoporosi, quale è il rischio di sviluppare MRONJ dopo estrazione, impianti o chirurgia parodontale?

Stima attuale: 0,5%

E nel caso di uso di farmaci per via e.v.?

Stima attuale: 1,6-14,8

PREVENZIONE

ONCOLOGI E MEDICI DI BASE

↓
ODONTOIATRA

- Bonifica orale
- Educazione del paziente a una corretta igiene domiciliare
- Pianificazione dei controlli periodici
- Applicazione di fluoro, valutare protesi incongrue e instabili, mobilità dentale, patologia periapicale, malattie parodontali.

-ELIMINARE TUTTI I TRAUMI SULLA MUCOSA!

Diversi studi hanno messo in evidenza che si ottiene una riduzione del 70% al 100% dei casi!

Drug Holiday

(tutto rimane empirico non ci sono dati dalla letteratura!)

- La sospensione dei bifosfonati o altri farmaci serve nei pazienti che necessitano di estrazione o di chirurgia parodontale ?
- Pazienti con Osteoporosi: **2-3 mesi**
- Pazienti con metastasi in terapia con farmaci i.v.: **evitare!**

Chirurgia implantare

Nei pazienti con metastasi che hanno fatto farmaci e.v.: **NO**

Pazienti con osteoporosi con farmaci per os:

SI se la terapia è iniziata da meno di 4 anni!

Prudenza se è iniziata da più di 4 anni!

* 2 mesi di sospensione del farmaco

Farsi dare il consenso scritto!

Table 2. STAGING AND TREATMENT STRATEGIES

Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*

Treatment Strategies†

At risk—no apparent necrotic bone in patients who have been treated with oral or intravenous bisphosphonates

Stage 0—no clinical evidence of necrotic bone but nonspecific clinical findings, radiographic changes, and symptoms

Stage 1—exposed and necrotic bone or fistula that probes to bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection

Stage 2—exposed and necrotic bone or fistula that probes to bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of exposed bone with or without purulent drainage

Stage 3—exposed and necrotic bone or a fistula that probes to bone in patients with pain, infection, and 2 of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone (ie, inferior border and ramus in mandible, maxillary sinus, and zygoma in maxilla); resulting in pathologic fracture, exposed vessels, oral and/or nasal communication, or osteolysis extending to inferior border of the mandible or sinus floor

no treatment indicated

patient education

systemic management, including use of pain medication and antibiotics

antibacterial mouth rinse

clinical follow-up on a quarterly basis

patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy

symptomatic treatment with oral antibiotics

oral antiseptical mouth rinse

pain control

debridement to relieve soft tissue irritation and infection

control

antibacterial mouth rinse

antibiotic therapy and pain control

surgical debridement or resection for long-term palliation of infection and pain

Terapia

• Non Chirurgica

- Locale

- Solacqui con Clorexidina 0,12%
- Lavaggi con povidone iodato o rifampicina
- Curettage superficiali ed eventuali sequestrectomie (senza scollamento di lembi)
- Idrogel con alginato per il trattamento delle fistole cutanee

- Sistemica

- Antibiototerapia
 - Amoxicillina + ac. Clavulanico
 - Clindamicina
 - Metronidazolo (nelle infezioni resistenti)
- Analgesici

• Chirurgica

- Curettage profondi e sequestrectomie (scollamento di lembi di chiusura)
- Osteotomie (guidate da tetraciline e lampada di Wood)
- Osteotomie con innesti di osso vascolarizzato e/o osteosintesi a placca

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2008 Update.